

· 研究进展 ·

中药来源鞣花鞣质类成分的化学结构
和药理活性研究进展陈鹏¹, 黎洁², 李蕤翔², 邹世地³, 陈富超⁴, 周本宏¹1. 武汉大学人民医院药学部, 湖北 武汉 430060; 2. 湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430072;
3. 武汉科技大学基础医学院, 湖北 武汉 430070; 4. 湖北医药学院附属国药东风总医院药学部, 湖北 十堰 442008

摘要 鞣花鞣质 (Ellagitannins) 是一类结构复杂的多元酚类化合物, 是许多中药及天然药物中常见的药效成分, 在制药、食品、营养保健品等领域具有重要的应用价值。本文主要就中药来源的鞣花鞣质类成分在疾病治疗中的药理作用, 结合鞣花鞣质自身化学结构、代谢和转化等特点, 归纳鞣花鞣质的生物活性, 以为富含鞣花鞣质类成分的中药资源的开发与利用提供理论依据。

关键词 中药; 鞣花鞣质; 药理活性; 代谢转化; 资源开发; 研究进展

中图分类号: R284; R285 **文献标识码**: A **文章编号**: 1002-2392(2026)02-0108-07

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.260044

鞣质又称鞣酸或单宁 (Tannin), 是存在于植物体内的一类结构比较复杂的多元酚类化合物, 广泛存在于植物界, 储量丰富。近年来, 国内外对鞣质的研究方兴未艾, 其药用价值被不断挖掘, 使过去常作为杂质而被弃之不用的鞣质类化合物得到了广泛关注, 已成为中药及天然产物领域研究的热点之一^[1]。目前鞣质主要分为 3 类: 可水解鞣质 (Hydrolyzable tannins)、缩合鞣质 (Condensed tannins) 以及缩合鞣质与可水解鞣质中的葡萄糖以碳键连接而成的复合鞣质 (Complex tannins)^[2]。在双子叶植物中尤以可水解鞣质居多, 可水解鞣质又可分为可水解鞣质低聚体、可水解鞣质多聚体、鞣花鞣质、没食子鞣质、咖啡鞣质和 C-苷鞣质等多种类型, 而鞣花鞣质在其中含量最为丰富^[3]。研究^[4-8]表明, 鞣花鞣质具有多方面重要药理活性如抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抑菌、抗病毒、降血糖、免疫调节等, 是许多常用中药如山茱萸、五倍子、余甘子、覆盆子、石榴皮、地榆等药效物质基础, 具有很好的应用前景。本综述旨在对中药鞣花鞣质类成分的结构特征、药用来源、生物活性、代谢转归等多方面进行归纳总结, 以为含鞣花鞣质类成分药用资源的研究与开发

提供参考。

1 结构特征

鞣花鞣质是由六羟基联苯二酸或与六羟基联苯二酸有生源关系的酚羧酸与多元醇 (多数是葡萄糖) 形成的多元醇酯, 其水解后主要产生逆没食子酸 (鞣花酸, Ellagic acid, EA)。因此, 从生源上分析, 鞣花鞣质可认为是由两个没食子酰基通过 C-C 键连接而形成了以六羟基联苯二甲酰基 (Hexahydroxydiphenoyl, HHDP) 为母核的基本单元组成, 即是与其有生源关系的酚羧酸的酰基如脱氢二没食子酰基、橡碗酰基、地榆酰基、脱氢六羟基联苯二酰基、诃子酰基等经相邻的两个、3 个或 4 个没食子酰基之间发生脱氢、环裂、偶合、重排、氧化环等变化继而形成的 (见图 1)^[9]。总而言之, 鞣花鞣质之间的结构差异主要体现在没食子酰基的数量、是否具有分子内脱氢的 C-C 偶联的没食子酰基以及是否寡聚化。

2 来源与含量

鞣花鞣质来源十分广泛, 而在自然界中鞣花鞣质主要分布于药用植物的根、皮、叶、木、果实等部位, 特别是在蔷薇科、蓼科、大戟科和茜草科等植物中较为突出, 如五倍子、五味子、山茱萸、仙鹤草、老鹳草、覆盆子、金樱子等。另外在莓类水果、坚果类、茶类、酒类中也被报道含有大量鞣花鞣质, 研究^[10]表明, 草莓、黑莓、核桃、板栗、绿茶、葡萄酒等均富含以鞣花酸为主的鞣花鞣质, 其含量仅次于纤维素和糖类。研究资料显

收稿日期: 2024-10-15 修回日期: 2025-06-22

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82505051); 武当山武当特色中药研究湖北省重点实验室开放基金项目 (WDCM2022006)

作者简介: 陈鹏 (1992-), 男, 博士, 主管药师, 研究方向: 中药药理学及鞣质药物活性开发与评价。

示,鞣花鞣质在覆盆子中的含量平均可达 30%,在石榴皮中可达 10.4% ~ 21.3%,在地榆炭中的含量达到约 4.5%;此外,莫建光等^[11]利用 HPLC 法在广西甜茶中测定其水解型鞣花鞣质含量达约 5%。

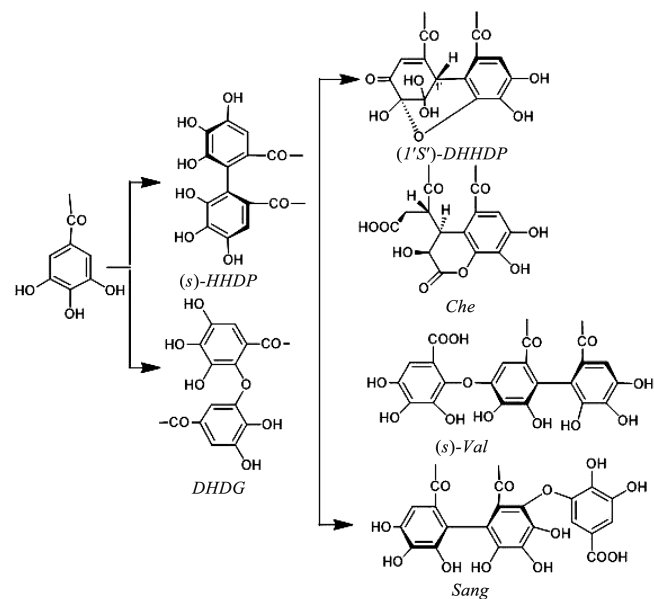


图1 HHDP的衍生关系

3 药理活性

3.1 抗氧化

鞣花鞣质类化合物含有多个邻位酚羟基,这些酚羟基具有较强的还原性,使得鞣花鞣质类成分具有较强的抗氧化活性。AHMED等^[12]在石榴果果实皮中抗氧化剂的分离与鉴定实验中,进行了 DPPH(1,1-二苯基-2-三硝基苯胍)清除活性试验和超氧自由基(Superoxide radical)清除活性试验,石榴的果实和果皮提取物中主要化学成分为鞣花鞣质,实验表明,这些成分均显示出较强的抗氧化性,DPPH 自由基清除实验的结果为 16.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$,超氧自由基清除实验的结果分别为 71.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 58.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。XU等^[13]在 EA 对小鼠肝脏的抗氧化保护活性的实验中,通过酶联免疫吸附试验(ELISA),发现添加 EA 可使丙二醛(MDA)的浓度降低而超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)含量增加,由此可知,EA 具有显著的抗氧化能力。同时,EA 还具有调节 Nrf2 转录活性的作用,研究显示,Keap1 可与 Nrf2 在细胞质中结合,在氧化应激时解离出 Nrf2 使其发挥抗氧化作用,ALTAMIMI等^[14]研究表明,EA 在链脲佐霉菌诱导的大鼠糖尿病肾病模型中可以通过抑制 Keap1 的表达进而增强 Nrf2 的转录,从而发挥抗氧化作用。NABAVI等^[15]通过诱导的缺血性卒中小鼠模型,采用 Misra 和弗里多维奇的方法检测了小鼠体内的 SOD 活性,并测定了还原性谷胱甘肽(GSH)水平,确定了没食子酸(Gallic acid,GA)等化

合物的体内抗氧化活性。总而言之,鞣花鞣质类成分可以清除自由基,抑制氧化反应,具有较强的抗氧化活性。

3.2 抗炎

脂氧合酶(LOX)和环氧合酶-2(COX-2)是参与炎症过程的介质酶, SZYMANOWSKA等^[16]对覆盆子中的有效成分进行了提取,通过 LC-MS 技术测定,发现覆盆子中以鞣花酸、没食子酸、儿茶素、表儿茶素等鞣花鞣质类成分为主,进一步通过分光光度法测定 LOX 和 COX-2 的活性,发现上述鞣花鞣质类成分均能抑制 LOX 和 COX-2 的活力,证明其具有显著的抗炎活性。在脂多糖(LPS)诱导的小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 炎症模型中检测了 GA 的抗炎作用,发现 GA 可以抑制 NF- κ B 信号通路,进一步使用 ELISA 法检测发现 GA 单独抑制了 IL-6、TNF- α 和 NO 等炎症因子的分泌,因此提示 GA 具有良好的抗炎活性^[17]。王振宁^[18]也建立了 LPS 诱导的小鼠单核-巨噬细胞的体外炎症模型,考察了不同浓度的安石榴苷(Punicalagin,PUN)对炎症因子表达的影响,结果显示,PUN 可抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子的分泌,并促进了 IL-10 等抑炎因子的表达。此外,研究结果还显示 PUN 对炎症信号转导通路的影响,发现 PUN 显著抑制了 p38 MAPKs 蛋白的表达和 NF- κ B 的活力。因此,GA 和 PUN 对炎症反应具有相似的调控作用。另外,CHEN等^[19]建立了 D-半乳糖(D-gal)诱导的大鼠衰老模型,发现 EA 可以显著下调衰老大鼠海马组织中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子的表达水平,说明其可减轻 D-gal 诱导的炎症状态,进而改善脑衰老。因此,鞣花鞣质类成分可通过抑制炎症信号通路、调控炎症介质活性与削弱炎症因子的产生等方式进而发挥其抗炎作用。

3.3 抗菌

KHATKAR等^[20]用试管稀释法探究 GA 对革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌以及革兰氏阴性菌大肠杆菌、白色念珠菌、黑曲霉的体外抗菌活性,抗菌筛选结果显示,没食子酸及其衍生物均能抑制这些细菌的繁殖和生长,表明其具有显著的抑菌活性。DE等^[21]研究了 EA 对幽门螺旋杆菌的体外活性,通过琼脂稀释法选取了 55 株幽门螺旋杆菌分离株并探讨 EA 对幽门螺旋杆菌的体外抑制作用,显示 EA 的最低抑菌浓度(MIC)范围为 5 ~ 30 mg/L ,提示 EA 具有良好的体外抗菌活性。在此基础上构建了幽门螺旋杆菌 ss1 感染小鼠的模型 C57BL/6,研究 EA 对幽门螺旋杆菌的体内作用,发现 EA 治疗后,消除了小鼠胃组织中的幽门螺旋杆菌,进一步证实了 EA 的体内抗菌活性。ALJASSIM等^[22]也研究了 EA 的抗菌活性,采用琼脂

扩散法探究 EA 对 10 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、铜绿假单胞菌和大肠杆菌的纯化菌的最低杀菌浓度(MBC),结果显示 EA 对 MRSA 和铜绿假单胞菌的 MBC 范围为 1~2 mg/L,大肠杆菌的 MBC 范围为 1~1.5 mg/L。地榆鞣质提取物中富含大量的儿茶素和表儿茶素,研究^[23]发现地榆鞣质提取物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、蜡样杆菌等都具有较强的抑制作用,其潜在的抗菌活性与所含鞣花鞣质类成分种类密切相关。

3.4 抗肿瘤

鞣花鞣质类成分具有一定的抗肿瘤活性,可以通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡和阻碍血管生成等方式发挥其抗肿瘤功效。WANG 等^[24]研究了柯里拉京对小鼠宫颈癌 U14 细胞的抑癌作用,用 200 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的柯里拉京对 U14 细胞分别处理 24 h 和 48 h 后检测,发现柯里拉京对 U14 细胞的增殖有抑制作用,抑制率分别为 1.51% 和 1.64%,因此,柯里拉京可以抑制细胞增殖,具有抗肿瘤活性。BERKÖZ 等^[25]考察了 PUN 对 A549 细胞凋亡的影响,通过膜联蛋白 V 染色法检测凋亡细胞,结果显示,50 $\mu\text{mol/L}$ 和 75 $\mu\text{mol/L}$ 的 PUN 均能诱导 A549 细胞的凋亡,凋亡百分比分别为 63% 和 54%,由此可知 PUN 可以通过诱导细胞凋亡发挥其抗肿瘤活性。罗家兴^[26]探讨了 EA 对结肠癌细胞 SW620 增殖及凋亡的影响,通过 MTT 法发现 EA 对结肠癌细胞的增殖有抑制作用,进一步通过免疫印迹实验发现 EA 可以提高结肠癌细胞中 Bax、Caspase-9、P53、P21 蛋白的表达,并减少 Bcl-2、Ras、PI3K、m-TOR 蛋白的表达。因此,EA 既能抑制细胞增殖又能促进细胞凋亡,具有很好的抗肿瘤活性。研究表明,MMP-2、MMP-9 和 VEGF 的过表达与肺癌的增殖、转移和血管生成密切相关,于是 JIN 等^[27]进一步探究了 EA 处理的 H358 肺癌细胞中 MMP-2、MMP-9 和 VEGF 等 mRNA 以及其蛋白的表达水平,结果发现上述蛋白表达均显著降低,说明 EA 可通过调节金属基质蛋白和血管内皮生长因子来控制癌细胞的转移和血管生成从而发挥其抗肿瘤作用。

3.5 抗病毒

鞣花鞣质类成分具有潜在的抗病毒潜力,对多种病毒都表现出显著的抗病毒活性,具体机制因病毒类型不同而有所差异。LEE 等^[28]研究了 *Rubus coreanus* 种子提取物 RCSF1 对流感病毒的抗病毒作用,RCSF1 中主要含有儿茶素、EA、GA 等鞣花鞣质类成分,病毒空斑实验结果显示,RCSF1 对 A 型流感病毒和 B 型流感病毒都具有抗病毒活性,进一步对 GA 进行透射电镜,发现 GA 可以破坏其病毒颗粒。NITTAYANANTA

等^[29]研究了 EA 对 HIV-1 病毒的影响,通过检测被感染的 TZM-bl 细胞中 HIV-1 复制、病毒酶活性、细胞因子分泌 3 个方面的变化,发现 EA 能抑制 HIV-1 的复制且不影响受感染的 TZM-bl 细胞的 IFN- γ 、IL-1 β 、IL-10 等细胞因子的分泌,且细胞毒性较小,说明 EA 有良好的抗病毒活性。朱智德等^[30]探究了叶下珠中有效成分柯里拉京对被柯萨奇病毒 B3(CVB3)感染的小鼠的影响,通过 ELISA 法测定小鼠心肌组织中 TNF- α 和 IL-6 的含量并用荧光定量 PCR(qPCR)法检测 TLR3 和 IRF3 的 mRNA 表达,结果显示柯里拉京显著降低了 IL-6 和 TNF- α 的含量并提高了 TLR3 和 IRF3 的表达,提示柯里拉京可通过调控 TLR4 通路发挥抗病毒作用。LIU 等^[31]在研究安石榴林(Punicalin, PN)和 PUN 对猫疱疹病毒 1(FHV-1)的作用时,通过检测疱疹病毒功能蛋白包膜糖蛋白 B(gB),发现 PN 和 PUN 对 FHV-1 都具有较强的抗病毒作用,因此 PN 和 PUN 具有抗病毒活性。

3.6 肝脏保护作用

肝脏是机体代谢的重要器官,常见的肝脏类疾病有乙型肝炎(HBV)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、药物肝损伤、肝癌等,而鞣花鞣质类成分对这些疾病有一定的治疗作用。HBV 是病毒性肝炎的一种,是由乙型肝炎病毒引起的以肝脏病变为主的一种传染性疾病,KANG 等^[32]研究了 EA 对 HBV 感染的小鼠(HBeAg-Tg)的免疫耐受的作用,结果表明,HBeAg-Tg 小鼠经 200 μg 的 EA 喂养 6 周后其体内 T/B 细胞反应比上调 60%,且细胞因子 IL-4 和 IFN- γ 的含量显著增加,提示 EA 可以有效缓解 HBV 症状。NAFLD 是指不包括外酒精和其他明确肝损因素导致的肝细胞内脂肪过度沉积的肝脏疾病,ISMAIL 等^[33]对高脂饮食的模型小鼠进行 GA 灌胃干预评价实验,通过检测肝功能酶活力和肝细胞因子水平等指标变化,结果显示 GA 治疗组的肝功能酶 ALT、AST、GGT 等和肝细胞因子 TNF- α 、IL-17 和 IL-1 β 等的含量均显著降低,由此可知 GA 可延缓 NAFLD 的发病进程。

3.7 肾脏保护作用

肾脏是人体的重要器官,可以调节水、电解质和酸碱平衡,具有排泄功能和内分泌功能,若发生病变则会引发慢性肾损伤、急性肾损伤、慢性肾炎等肾脏类疾病。慢性肾损伤是由各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍,致使肾脏明显萎缩,不能维持基本功能的慢性肾衰竭疾病。CHEN 等^[34]探讨了表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)对氯化镉(CdCl_2)诱导的大鼠慢性肾损伤的作用,结果表明大鼠灌胃 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 EGCG 16 周后,其血尿素氮(BUN)和血清

肌酐(SCR)水平显著下降;进一步发现 EGCG 还可以抑制 TGFβ1、miR - 21 和 miR - 192 的表达水平,进而发挥对慢性肾损伤的保护作用。急性肾损伤是由各种病因引起的短时间内肾功能快速减退的急性肾衰竭病症,是临床常见的危重症疾病之一。GAO 等^[35]探究了 EA 对顺铂诱导的急性肾损伤小鼠病变模型的影响,研究显示组蛋白去乙酰化酶 sirtuin 6(SIRT6)减少会导致炎症和足细胞损伤,从而引起急性肾损伤,因此靶向 SIRT6 可能是改善急性肾损伤的潜在途径。值得注意的是,给予 EA 治疗可有效降低肾毒性相关炎症因子 IL - 1β 和 IL - 6 的表达水平并上调 SIRT6;由此可知,EA 可通过靶向 SIRT6 进而改善急性肾损伤。

3.8 AD 保护作用

阿尔茨海默病(AD)是一种发生在老年或老年前期的以认知功能障碍、行为损害和神经功能受损为特征的中枢神经退行性病变。MORI 等^[36]探究了 GA 对 APP/PS1 转基因 AD 小鼠的影响,对 α - 分泌酶和 β - 分泌酶进行活性测定,发现 GA 可使 α - 分泌酶活性增强,β - 分泌酶活性减弱,进一步研究发现 GA 还可

减轻 APP/PS1 小鼠脑内神经炎症、氧化应激和 β - 淀粉样蛋白沉积,进而改善 APP/PS1 小鼠的 AD 症状。CHEN 等^[37]考察了 PUN 对 D - gal 诱导的脑衰老 AD 小鼠模型的影响,通过 ELISA 检测发现 PUN 可降低 MDA 和 ROS 的水平,减少 IL - 18、IL - 1β、TNF - α 和 IL - 6 等炎症细胞因子的含量,并抑制小胶质细胞 NLRP3 炎症小体的活化进而改善学习记忆缺陷,说明 PUN 可以通过缓解神经炎症发挥抗 AD 保护作用。CHEN 等^[38]进一步研究了 PUN 对 LPS 诱导的 AD 小鼠模型的作用,发现 PUN 可以抑制 BV2 小胶质细胞中炎症细胞因子的产生并保护 N2a 细胞免受 BV2 细胞诱导的突触损伤,同时抑制了 BV2 细胞中 TLR4、IRAK4、TRAF6、IKK - β、NF - κB、p65 和 HMGB1 的表达,这些结果表明 PUN 可通过抑制 TLR4 - NF - κB 通路、减少神经炎症因子表达和抑制胶质细胞激活来缓解 LPS 诱导的 AD 的记忆损伤和行为障碍等。

综上所述,这些研究充分说明鞣花鞣质类成分在抗氧化、抗炎、抗菌、抗病毒、肝肾疾病及 AD 等多个方面具有较好的保护作用,见表 1。

表 1 鞣花鞣质类化合物药理作用与潜在机制

药理活性	有效成分	作用机制与靶点通路	参考文献
抗氧化	鞣花酸、没食子酸	增加抗氧化酶活力、下调 NF - κB p65 信号通路、上调 Nrf - 2 信号通路	[13 - 15]
抗炎	鞣花酸、没食子酸、儿茶素、表儿茶素	抑制 LOX、COX - 2 活力	[16]
	没食子酸	抑制 IL - 6、TNF - α、NO 等炎症因子分泌和 NF - κB 信号通路	[17]
	安石榴苷	抑制 TNF - α、IL - 6、IL - 1β 等促炎因子分泌,抑制 p38 MAPKs 和 NF - κB 信号通路	[18]
	鞣花酸	抑制 TNF - α、IL - 1β 和 IL - 6 等促炎因子分泌	[19]
抗肿瘤	柯里拉京	抑制细胞增殖	[24]
	安石榴苷	诱导细胞凋亡	[25]
	鞣花酸	增加 Bax、Caspase - 9、P53、P21 蛋白表达,减少 Bcl - 2、Ras、PI3K、m - TOR、MMP - 2、MMP - 9 和 VEGF 等蛋白表达水平	[26 - 27]
抗病毒	儿茶素、鞣花酸、没食子酸	破坏病毒颗粒	[28]
	鞣花酸	抑制 IFN - γ、IL - 1β、IL - 10 等促炎因子分泌	[29]
	柯里拉京	抑制 IL - 6、TNF - α 等促炎因子分泌,提高 TLR3 和 IRF3 蛋白表达	[30]
肝脏保护作用	鞣花酸	增加 IL - 4、IFN - γ 等抑炎因子的分泌	[32]
	没食子酸	降低 ALT、AST、GGT 等酶活力,抑制肝细胞中 TNF - α、IL - 17 和 IL - 1β 等促炎因子分泌	[33]
肾脏保护作用	表没食子儿茶素没食子酸酯	下调血 BUN 和 SCR 水平,抑制 TGFβ1、miR - 21 和 miR - 192 的表达水平	[34]
	鞣花酸	抑制 IL - 1β 和 IL - 6 等促炎因子分泌并上调 SIRT6	[35]
AD 保护作用	没食子酸	增强 α - 分泌酶活性、减弱 β - 分泌酶活性,减轻脑内神经炎症、降低氧化应激和 β - 淀粉样蛋白沉积	[36]
	安石榴苷	降低 MDA、ROS 水平,抑制 IL - 18、IL - 1β、TNF - α 和 IL - 6 等促炎因子分泌,抑制 NLRP3 与 TLR4 - NF - κB 信号通路,改善神经炎症	[37 - 38]

4 生物利用度和代谢研究

鞣花鞣质类成分由于其结构复杂,结构中的多元醇及酰基极性较大,分子量高,因而生物利用度较低。鞣花鞣质类成分通常通过转化为尿石素类物质转运到血液循环发挥其生物活性。实际上,摄入的鞣花鞣质只有 5%~10% 可在小肠中直接吸收,90%~95% 的鞣花鞣质是以完整形式到达结肠,在肠道中被其中的微生物水解为鞣花酸,随后进一步被肠道菌代谢,通过脱羧、脱羟基、甲基化、开环化等反应从而产生多种尿石素(Urolithins)。一般认为,鞣花酸转化为尿石素的过程^[39]首先失去一个内酯环后,形成中间过渡体进而

生成尿石素 M-5,随后丢失一个羟基转化为四羟基同分异构体(尿石素 D,尿石素 M-6),再次失去羟基得到尿石素 C 和尿石素 M-7 等,持续脱羟基获得二羟基尿石素(尿石素 A 和尿石素 A 异构体),最终形成单羟基的尿石素 B 和异尿石素 B(见图 2)。根据中药归经理论,不同中药鞣花鞣质类成分归经有所区别,如地榆鞣花鞣质归肝、大肠经,五倍子鞣花鞣质其归经为肺、大肠、肾经,石榴皮鞣花鞣质归经于大肠经等,表明不同药用植物来源的鞣花鞣质对不同部位具有归经差异偏好,说明鞣花鞣质类成分具有一定的组织分布特性。

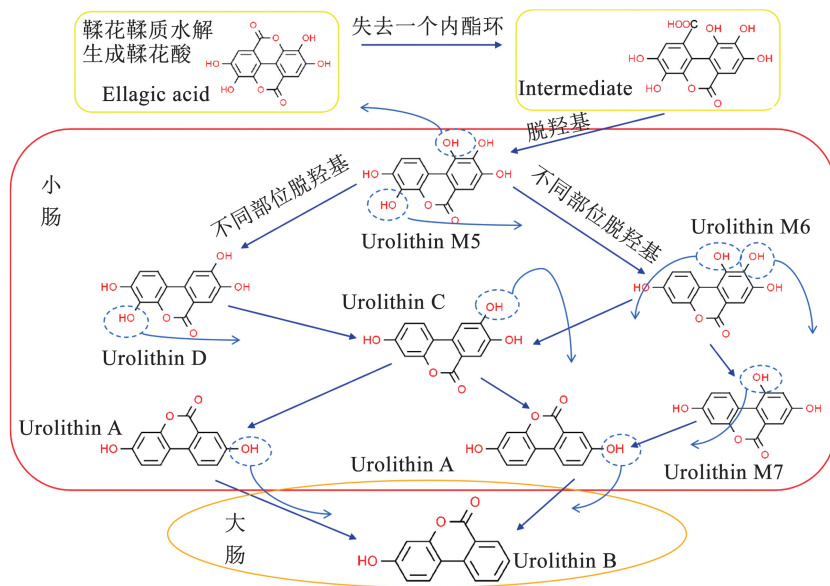


图 2 鞣花鞣质代谢模式图

周本宏等^[40]通过 LC-MS 法研究了大鼠尿液中石榴皮鞣花鞣质的代谢产物,发现石榴皮鞣花鞣质在体内通过酯键水解、脱羧基、脱羟基等反应可转化成 Urolithin A、Urolithin B、Urolithin C。江晓泉^[41]利用 UPLC-HRMS 技术和脑脊液采集技术进一步研究发现,在脑脊液中可检测出石榴皮鞣花鞣质代谢物,证明石榴皮鞣花鞣质可以入脑并发挥其神经保护活性。周本宏等^[42]研究了地榆鞣花鞣质在大鼠体内的代谢作用,发现口服地榆鞣花鞣质后,通过肝肠代谢和水解、甲基化及葡萄糖醛酸化等反应,检测出其代谢产物共有 12 种,且有多种产物均为尿石素类物质。对头花蓼鞣花鞣质成分 FR429 在大鼠和人肝微粒体中进行研究,发现其主要发生酯键水解、甲基化反应等代谢过程^[43]。MA 等^[44]也检测出头花蓼的代谢产物 FR429 并发现 FR429 在大鼠体内的代谢途径主要是甲基化和葡萄糖醛酸化。金丹等^[45]研究了 PUN 在大鼠体内的代谢产物,对大鼠给予 PUN 灌胃处理,发现经过大鼠肠道代谢后产生了尿石素 A-D、甲基化尿石素 A、

尿石素 C-二葡萄糖苷等尿石素类物质及其衍生物。此外,研究显示余甘子鞣花鞣质成分主要有 GA、EA、柯里拉京,其在大鼠尿液、胆汁、粪便中的总排泄率为 75.57%、7.90%、42.22%^[46]。SHAHRZAD 等^[47]研究表明,志愿者口服相同含量的 GA 并检测,发现有 36.4%~39.6% 的 GA 由尿液排出,且尿液中代谢产物检出为 O-甲基没食子酸-硫酸酯等多种同质异构体。

5 结语与展望

鞣花鞣质类成分化学结构复杂且化学性质十分活泼,易与其他化学物质发生反应,易溶于水、醇等极性溶剂,因此在以前的研究中鞣花鞣质类成分常常被视为杂质通过各种方式去除。后来随着 HPLC-MSⁿ、NMR 等检测分离技术的应用和研究不断进展,鞣花鞣质类成分的种类逐渐被发现,其药理活性也日益受到关注。鞣花鞣质类成分来源丰富,广泛存在于水果、坚果中,更是富含于山茱萸、五味子、锁阳、杜仲、地榆、石榴皮、老鹳草、覆盆子、五倍子等药用植物中。鞣花鞣

质在抗氧化、抗炎、抗肿瘤、肝肾保护、神经保护等多方面都具有良好效果,为多种疾病的治疗研究提供了新的思路和依据。鞣花鞣质类成分作为鞣质类化合物中最广泛最重要的一种,比其他鞣质类物质更容易被分离出具有相对稳定的固定结构式的单体化合物。综上所述,鞣花鞣质类成分资源丰富,易被分离,具有多种药理活性,有着极高的研究价值和药用价值。

鞣花鞣质是近年来国内外研究的热点,但其研究方向主要集中于生物活性方面,而对于鞣花鞣质类成分的代谢、转化及动力学研究依然十分缺乏。由于鞣花鞣质类成分的生物利用度较低,口服鞣花鞣质类化合物后,往往很快经过胃肠菌群代谢生成了多种次级代谢物,最后在体内经吸收、分布、代谢、排泄等过程从而发挥其药理活性。国内目前对鞣花鞣质的研究主要聚焦于其中药复方的药效研究,对鞣花鞣质的药效机制、构效关系和代谢研究并不充足,因此加强其结构解析、代谢转运研究及药代动力学研究能够有助于更好地发挥鞣花鞣质类成分的药理活性和药用价值,为开发治疗各种疾病的鞣花鞣质类药物提供理论基础,对临床用药和医疗开发等方面都具有重要意义和参考价值。

参考文献:

- [1] 冯卫生,臧新钰,郑晓珂. 鞣质的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(14): 1308 – 1311.
- [2] 吴继洲. 天然药物化学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2010: 493 – 517.
- [3] 朱萱萱,白璐,刘晓谦,等. 近十年来中药鞣质的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(24): 6353 – 6365.
- [4] 李君,陈随清. 山茱萸不同生长期鞣质的动态积累研究[J]. 中草药, 2008, 39(10): 1574 – 1575.
- [5] 格根塔娜,罗素琴,塔娜. 五倍子、桂皮、石榴皮中总鞣质的提取和氨基酸含量测定[J]. 内蒙古石油化工, 2015, 41(6): 11 – 13.
- [6] 赵丽蓉,黎晨,黄正元,等. 石榴补血糖浆对东莨菪碱诱导PC12细胞凋亡的保护作用及机制研究[J]. 陕西中医, 2024, 45(5): 588 – 592.
- [7] VRHOVSEK U, GIONGO L, MATTIVI F, et al. A survey of ellagitannin content in raspberry and blackberry cultivars grown in Trentino (Italy)[J]. Eur Food Res Technol, 2008, 226(4): 817 – 824.
- [8] 易慧兰,周本宏,涂杰,等. 地榆鞣质提取物对TGF- β 1诱导人肾小管上皮细胞增殖的影响[J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1668 – 1670, 1673.
- [9] 周本宏,张红盼,郭咸希,等. 鞣花鞣质类成分研究进展[J]. 中国药师, 2017, 20(10): 1838 – 1841.
- [10] KOPONEN J M, HAPPONEN A M, MATTILA P H, et al. Contents of anthocyanins and ellagitannins in selected foods consumed in Finland[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(4): 1612 – 1619.
- [11] 莫建光,陈秋虹,徐慧,等. HPLC法测定广西甜茶中水解型鞣花鞣质的含量[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(13): 6926 – 6928.
- [12] AHMED M A E, EL MORSY E M, AHMED A A E. Pomegranate extract protects against cerebral ischemia/reperfusion injury and pre-
- erves brain DNA integrity in rats[J]. Life Sci, 2014, 110(2): 61 – 69.
- [13] XU Q Y, LI S W, TANG W J, et al. The effect of ellagic acid on hepatic lipid metabolism and antioxidant activity in mice[J]. Front Physiol, 2021, 12: 751501.
- [14] ALTAMIMI J Z, ALFARIS N A, ALSHAMMARI G M, et al. Ellagic acid protects against diabetic nephropathy in rats by regulating the transcription and activity of Nrf2[J]. J Funct Foods, 2021, 79: 104397.
- [15] NABAVI S F, HABTEMARIAM S, DI LORENZO A, et al. Post-stroke depression modulation and in vivo antioxidant activity of Gallic acid and its synthetic derivatives in a murine model system[J]. Nutrients, 2016, 8(5): 248.
- [16] SZYMANOWSKA U, BARANIAK B, BOGUCA – KOCKA A. Antioxidant, anti-inflammatory, and postulated cytotoxic activity of phenolic and anthocyanin-rich fractions from *Polana* raspberry (*Rubus idaeus* L.) fruit and juice – In vitro study[J]. Molecules, 2018, 23(7): 1812.
- [17] LI K X, GONG Q W, LU B, et al. Anti-inflammatory and antioxidative effects of Gallic acid on experimental dry eye: in vitro and in vivo studies[J]. Eye Vis (Lond), 2023, 10(1): 17.
- [18] 王振宇. 安石榴苷对LPS诱导的炎症及相关信号转导通路的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [19] CHEN P, CHEN F C, ZHOU B H. Antioxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of ellagic acid in liver and brain of rats treated by D-galactose[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1465.
- [20] KHATKAR A, NANDA A, KUMAR P, et al. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR studies of Gallic acid derivatives[J]. Arab J Chem, 2017, 10: S2870 – S2880.
- [21] DE R, SARKAR A, GHOSH P, et al. Antimicrobial activity of ellagic acid against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(6): 1595 – 1603.
- [22] ALJASSIM Z G, KADHIM H M, AL – MIZRAQCHI A S. Evaluation of antimicrobial activity of ellagic acid on Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*[J]. Ijhs, 2022: 11891 – 11899.
- [23] 丁辉煌. 地榆中原花青素的提取、分离及其体外抗氧化活性研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2008.
- [24] WANG L M, JIANG Y H, LI X Y, et al. In vivo and in vitro study on the mechanism of anticervical cancer effects of corilagin in mice[J]. J Food Biochem, 2024, 2024: 4822900.
- [25] BERKÖZ M, KROŠNIAK M. Punicalagin induces apoptosis in A549 cell line through mitochondria-mediated pathway[J]. Gen Physiol Biophys, 2020, 39(6): 557 – 567.
- [26] 罗家兴. 鞣花酸对SW620结肠癌细胞增殖及凋亡的影响[D]. 昆明: 云南农业大学, 2023.
- [27] JIN X R, YING J L, NI J W, et al. Anti-lung cancer targets of ellagic acid and biological interaction with a blood carrier protein[J]. Arab J Chem, 2024, 17(5): 105725.
- [28] LEE J H, OH M, SEOK J H, et al. Antiviral effects of black raspberry (*Rubus coreanus*) seed and its Gallic acid against influenza virus infection[J]. Viruses, 2016, 8(6): 157.
- [29] NITTAYANANTA W, PROMSONG A, LEVY C, et al. Microbicide

- containing ellagic acid can inhibit HIV - 1 infection [J]. *Molecules*, 2022, 27 (22) : 7941.
- [30] 朱智德, 卢健棋, 杨瑞霞, 等. 柯里拉京对病毒性心肌炎小鼠 TOLL 样受体 3 通路调控作用研究 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31 (12) : 1209 - 1214.
- [31] LIU B, JIAO X Q, DONG X F, et al. Saikosaponin B2, punicalin, and punicalagin in vitro block cellular entry of feline herpesvirus - 1 [J]. *Viruses*, 2024, 16 (2) : 231.
- [32] KANG E H, KOWN T Y, OH G T, et al. The flavonoid ellagic acid from a medicinal herb inhibits host immune tolerance induced by the hepatitis B virus - e antigen [J]. *Antiviral Res*, 2006, 72 (2) : 100 - 106.
- [33] ISMAIL B S, ABDEL - REHEIM E S, SOLIMAN H A, et al. Protective effect of Gallic acid against nonalcoholic fatty liver disease induced by high fat diet [J]. *J Pharm Res Int*, 2021 : 378 - 397.
- [34] CHEN J L, DU L F, LI J J, et al. Epigallocatechin - 3 - gallate attenuates cadmium - induced chronic renal injury and fibrosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 96 : 70 - 78.
- [35] GAO Y Q, PENG K Z, WANG Y D, et al. Ellagic acid ameliorates cisplatin - induced acute kidney injury by regulating inflammation and SIRT6/TNF - α signaling [J]. *Food Sci Hum Wellness*, 2023, 12 (6) : 2232 - 2241.
- [36] MORI T, KOYAMA N, YOKOO T, et al. Gallic acid is a dual α/β - secretase modulator that reverses cognitive impairment and remediates pathology in Alzheimer mice [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295 (48) : 16251 - 16266.
- [37] CHEN P, CHEN F C, LEI J X, et al. Pomegranate polyphenol punicalagin improves learning memory deficits, redox homeostasis, and neuroinflammation in aging mice [J]. *Phytother Res*, 2023, 37 (9) : 3655 - 3674.
- [38] CHEN P, GUO Z L, LEI J X, et al. Pomegranate polyphenol punicalin ameliorates lipopolysaccharide - induced memory impairment, behavioral disorders, oxidative stress, and neuroinflammation *via* inhibition of TLR4 - NF - κ B pathway [J]. *Phytother Res*, 2024, 38 (7) : 3489 - 3508.
- [39] ESPÍN J C, LARROSA M, GARCÍA - CONESA M T, et al. Biological significance of urolithins, the gut microbial ellagic Acid - derived metabolites; the evidence so far [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013 : 270418.
- [40] 周本宏, 涂杰, 金龙, 等. 石榴皮鞣质在大鼠体内的代谢产物分析 [J]. *中国药学杂志*, 2014, 49 (10) : 821 - 824.
- [41] 江晓泉. 基于序贯代谢的脑脊液中石榴皮成分鉴定及脑脊液差异蛋白研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [42] 周本宏, 涂晶晶, 章柏钰, 等. 基于序贯代谢模型研究地榆鞣质在大鼠体内的代谢作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40 (16) : 1705 - 1709.
- [43] 马婧怡. 苗药头花蓼活性鞣质成分 FR429 的代谢特征研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [44] MA J Y, ZHOU X L, FU J, et al. In vivo metabolite profiling of a purified ellagitannin isolated from *Polygonum capitatum* in rats [J]. *Molecules*, 2016, 21 (9) : 1110.
- [45] 金丹, 张红盼, 郭威希, 等. 安石榴苷大鼠体内肠代谢产物的鉴定分析 [J]. *中国药师*, 2020, 23 (6) : 1086 - 1090.
- [46] 朱丹. 藏药余甘子鞣质部位 3 个主要成分及单体体内代谢与排泄研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [47] SHAHRZAD S, BITSCH I. Determination of Gallic acid and its metabolites in human plasma and urine by high - performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1998, 705 (1) : 87 - 95.

Research Progress on Chemical Structures and Pharmacological Activities of Ellagitannins Derived from Traditional Chinese Medicine

CHEN Peng¹, LI Jie², LI Ruixiang², ZOU Shidi³, CHEN Fuchao⁴, ZHOU Benhong¹

1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

2. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430072, China;

3. School of Basic Medical Sciences, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430070, China;

4. Department of Pharmacy, Affiliated Guoyao Dongfeng General Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

Abstract Ellagitannins are a class of structurally complex polyphenolic compounds and are common bioactive constituents in many traditional Chinese medicines and natural medicines. They possess significant application value in pharmaceuticals, food, and nutraceuticals. This article primarily reviews the pharmacological effects of ellagitannins derived from TCMs in disease treatment, summarizing their bioactivities in conjunction with their chemical structures, metabolism, and transformation characteristics. The aim is to provide a theoretical basis for the development and utilization of TCM resources rich in ellagitannins.

Key words Traditional Chinese medicine; Ellagitannins; Pharmacological activity; Metabolic transformation; Resource development; Research progress